



非アルコール性脂肪性肝疾患の肝臓におけるインスリンシグナル関連遺伝子発現の解析

著者	本間 緑
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16781号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00096786

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 非アルコール性脂肪性肝疾患の肝臓におけるインスリンシグナル関連遺伝子発現の解析

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

創生応用医学研究センター 代謝疾患学分野

学籍番号 B1MD5055 氏名 本間 緑

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non alcoholic fatty liver disease: NAFLD) の病態は、肝臓におけるインスリン抵抗性の形成と密接な関連がある。NAFLD の肝臓におけるインスリン抵抗性の分子メカニズムは、今まで脂肪肝モデル動物を用いた実験結果を基に論じられてきた。しかし、ヒトの同メカニズムに関する報告は少ない。本研究では、NAFLD 患者の肝生検組織標本を用い、肝インスリンシグナルにおける糖新生抑制経路や脂肪合成経路に関わる鍵分子の遺伝子発現をまとめて定量化するとともに、病理学的重症度や臨床的データとの関連性を検討することで、実際にヒトでの NAFLD におけるインスリンシグナルの状況とその病態における推移を明らかにすることを試みた。対象は 63 例で、健常対照群 (13 例)、単純性脂肪肝 (simple steatosis: SS) 群 (20 例)、非アルコール性脂肪性肝炎 (non alcoholic steatohepatitis: NASH) 群 (30 例) の 3 群間で比較検討した。定量的リアルタイム PCR 法で肝臓の IR (Insulin receptor)、IRS-1 (insulin receptor substrate-1)、IRS-2 (insulin receptor substrate-2)、PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase)、G6Pase (glucose-6-phosphatase)、GCK (glucokinase)、FAS (fatty acid synthase) の各遺伝子発現量を定量化した。さらに、各遺伝子発現量と臨床指標との関連および NAFLD の病理学的重症度スコアとの関連を解析した。その結果、以下の 3 点が明らかとなった。第一に、IRS-2 遺伝子発現量が健常対照群と比較し SS 群・NASH 群において有意に低値であり、PEPCK、G6Pase 遺伝子発現量は有意に高値であった。さらに IRS-2 遺伝子発現は PEPCK および G6Pase 遺伝子発現と負の相関を認めた。これまで動物モデルの検討で、肥満・脂肪肝の状況下で IRS-2 遺伝子発現の低下が主因となり、PEPCK、G6Pase 遺伝子発現上昇といった糖新生亢進が惹起され、インスリン抵抗性状態を形成していることが報告されており、本研究の結果から、ヒトにおいても同様の機序を有することを明らかになった。さらに、病理学的重症度との関連の解析から、IRS-2 遺伝子発現抑制は NAFLD 進行過程における比較的早期の段階で惹起されており、その後の病態進展との関連は少ないことも示すことができた。第二に、FAS 遺伝子発現量が健常対照群と比較し SS 群で上昇傾向、NASH 群で有意な上昇を認めた。糖代謝にむけたインスリンシグナルは抑制されているものの、それとは対象的に脂質代謝にむけたインスリンシグナルは亢進していることが示唆され、このことは動物モデルですでに「選択的インスリン抵抗性」の仮説として報告されているが、ヒトにおいても同様の現象が認められることを示すことができた。第三に、IR 遺伝子発現が健常対照群と比較し、SS 群・NASH 群において有意に高値で、さらに、IR 遺伝子発現が病理学的重症度と有意な正相関を認め、この点に関しては今まで報告はなく、新知見であった。以上より、本研究は、これまで動物実験で実証されてきた NAFLD における肝インスリンシグナルの状況を「ヒトにおいて」「包括的に」、また「病態の推移」も含めて示した点で、意義深いものと考えられる。